

MENU

SEARCH

INDEX

DETAIL

JAPANESE

1 / 1

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-228413

(43)Date of publication of application : 24.08.1999

(51)Int.Cl.

A61K 31/47  
A61K 31/47  
A61K 31/47  
// C07D215/22

(21)Application number : 10-038607

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 20.02.1998

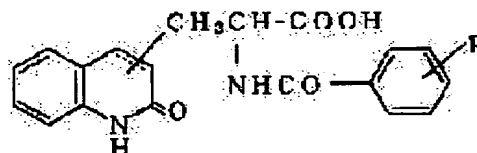
(72)Inventor : NODA KIMITOSHI

## (54) NADASE INHIBITOR

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new agent effective for inhibiting nicotinamide adenine dinucleosidase(NADase) activity and especially useful e.g. for the treatment of patient exhibiting abnormally high NADase activity by using a specific carbostyryl derivative as an active component.

SOLUTION: A carbostyryl derivative of formula (R is a halogen; the substitution position on the carbostyryl skeleton is 3 or 4; the bond between the 3 position and the 4 position of the skeleton is single bond or double bond) or its salt is used as an active component. The active component is preferably 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(2-quinolon-4-yl)propionic acid or its salt. The compound of formula or its salt is included in the objective agent in an amount of preferably 5-50 wt.% in the total composition. In the case of using as an injection, the agent is usually sterilized and preferably adjusted to be isotonic to blood.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C): 1998,2003 Japan Patent Office

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-228413

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月24日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/47	AAM	A 6 1 K 31/47	AAM
	AAB		AAB
	AED		AED
// C 0 7 D 215/22		C 0 7 D 215/22	
審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 5 頁)			

(21) 出願番号	特願平10-38607	(71) 出願人	000206956 大塚製薬株式会社
(22) 出願日	平成10年(1998) 2月20日		東京都千代田区神田司町 2丁目 9番地
		(72) 発明者	野田 公俊
			千葉県四街道市美しが丘三丁目 6番14号
		(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外 1名)

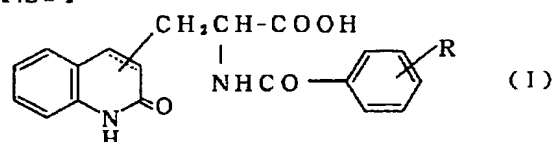
(54) 【発明の名称】 NADアーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 新しいNADアーゼ阻害剤を提供する。

【解決手段】 一般式

【化1】

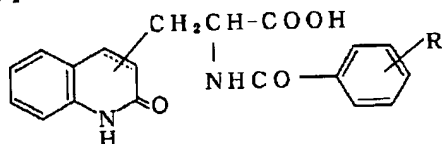


で示されるカルボステリル誘導体またはその塩を有効成分とするNADアーゼ阻害剤。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式

## 【化1】



〔式中、Rはハロゲン原子を意味し、該カルボスチリル骨格上の置換基の置換位置は3位または4位であり、またカルボスチリル骨格の3位と4位間の結合は1重結合または2重結合を示す〕で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩を有効成分とするNADアーゼ阻害剤。

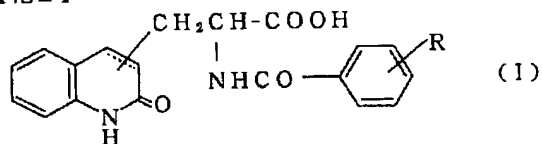
【請求項2】 有効成分が2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸またはその塩である請求項1に記載のNADアーゼ阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、NADアーゼ阻害剤(NADase: nicotinamideadenine dinucleosidase)、特に内因性NADアーゼの阻害剤に関する。さらに詳しくは、一般式(I)

## 【化2】



〔式中、Rはハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子)を意味し、該カルボスチリル骨格上の置換基の置換位置は3位または4位であり、またカルボスチリル骨格の3位と4位間の結合は1重結合または2重結合を示す〕で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩、好ましくは、2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸またはその塩を有効成分とするNADアーゼ阻害剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】上記一般式(I)で示されるカルボスチリル誘導体およびその製法は特公昭63-35623号公報に記載されており、それらが抗胃潰瘍剤として有用であることも知られている。さらに、特開平3-74329号公報にはそれらの化合物が胃炎治療剤としても有用であることが記載されている。

【0003】NAD(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、nicotinamideadenine dinucleotide)は、生体内含有量が最も高い補酵素であり、DPN(ジホスホビリジンヌクレオチ

D, diphosphopyridine nucleotide)ともいわれ、還元型はNADHと略称される。NADは、デヒドロゲナーゼによる分子間の酸化・還元反応のほか、分子内の酸化・還元反応の補酵素として働く他、ADPリボシル基あるいはアデニル基供与体としての機能がある。NAD分子はニコチンアミド-リボース間とピロリン酸の2カ所に高エネルギー結合をもっており、このエネルギーを使ってADP(adenosine diphosphate)リボシル基あるいはアデニル基が酵素的に特定の高分子に転移される。NADは、NADアーゼによって、ニコチンアミドとADP-リボースに分解される。健康動物におけるNADアーゼ活性は、モルモットでは脾臓>肺>腎臓=肝臓の順、マウスでは脾臓>肺>=肝臓の順で活性を示し、モルモットの肺とマウスの脾、モルモットの肝とマウスの肺とで活性はほぼ等しい。結核菌の感染によりこれら臓器中の活性が上昇し、肝では、正常値の2~3.5倍、肺では正常値の約2倍となる。死亡率の高い菌と、低い菌の毒力による差は認められない。(kekkaku, Vol. 42(4), 137-141(1967), 戸井田一郎、安藤文雄、山本節子; Am. Rev. Respir. Dis., 94(4), 625-628(1966), Toida, I.) NAD又はその塩はパーキンソン病の処置において有用であることが示されている(米国特許第4,970,200号及び第5,019,561号)。さらに、アルツハイマー病の処置に有効であることも知られている(特開平08-231404)。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】上述したとおり、NADは生体に最も多く存在する補酵素であり、この物質をパーキンソン病患者に静脈内投与すると目覚ましい効果を発揮することが知られているが、これらの化合物は不安定であり、静脈内投与は通院の必要があり患者にとって不便である。したがって、生体内でのNAD分解酵素であるNADアーゼを阻害することにより、そのような疾患の予防および治療を図ることが考えられる。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、NADアーゼ活性を阻害して内因性のNADまたはNADPを高めるために有用な新しい薬物を見出すべく種々研究を重ねた結果、前記一般式(I)で示されるカルボスチリル誘導体、なかんずく、2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-キノロン-4-イル)プロピオン酸またはその塩がNADアーゼ阻害剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、前記一般式(I)で示されるカルボスチリル誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分とするNADアーゼ阻害剤、特にNADの投与を要求される患者、NADアーゼ活性の異常に高値を示す患者の治療に有用な薬剤を提供するものである。

## 【0006】

【発明の実施の形態】本発明のNADアーゼ阻害剤は、前記一般式(I)で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩を活性成分とし、一般的な医薬製剤の形態に調製される。そのような製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤などの希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、乳剤、懸濁剤)、エアゾール剤、シロップ剤、外用剤などが挙げられる。

【0007】錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸などの賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖などの崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第四級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウムなどの吸収促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤などが例示できる。さらに錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0008】丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノールなどの結合剤、ラミナラン、カンテンなどの崩壊剤などが例示できる。坐

剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドなどを挙げることができる。

【0009】注射剤として調製される場合には、液剤、乳剤または懸濁剤として調製され、それらは、通常、殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類などを挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを該治療剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤などを、更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などや他の医薬品を該治療剤中に含有せしめてもよい。

【0010】本発明のNADアーゼ阻害剤に含有されるべきカルボスチリル誘導体(I)またはその塩の量はとくに限定されず広範囲に選択されるが、通常全組成物中1〜70重量%、好ましくは5〜50重量%である。

【0011】本発明のNADアーゼ阻害剤の投与方法は、特定の治療目的のためにとくに選択される場合のほかは、とくに制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度などに応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、シロップ剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独であるいはブドウ糖、アミノ酸などの通常の補液と混合して静脈内投与され、さらには必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

## 【0012】

【実施例】つぎに、製剤例および薬理実験を挙げて本発明のNADアーゼ阻害剤をさらに具体的に説明する。

## 【0013】

## 製剤例 1

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-	
4-イル)プロピオン酸	150g
アビセル(商標名、旭化成(株)製)	40g
コーンスターチ	30g
ステアリン酸マグネシウム	2g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10g
ポリエチレングリコール-6000	3g
ヒマシ油	40g
メタノール	40g

本発明化合物、アビセル、コーンスターチおよびステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000、ヒマ

## 製剤例 2

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸	150g
クエン酸	1.0g
ラクトース	33.5g
リン酸二カルシウム	70.0g
プルロニックF-68	30.0g
ポリビニルピロリドン	15.0g
ポリエチレングリコール(カルボワックス1500)	4.5g
ポリエチレングリコール(カルボワックス6000)	45.0g
コーンスターチ	30.0g
乾燥ラウリル硫酸ナトリウム	3.0g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0g
エタノール	適量

【0015】本発明化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、プルロニックF-68およびラウリル硫酸ナトリウムを混合する。上記混合物をNo. 60スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500および6000を含むアルコール性溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。No. 10スクリーンを通過させ、トレイに入れ100℃のオーブンで12~14時間乾燥する。乾燥粒子をNo. 16スクリ

## 製剤例 3

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸	5g
ポリエチレングリコール(分子量:4000)	0.3g
塩化ナトリウム	0.9g
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート	0.4g
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1g
メチル-パラベン	0.18g
プロピル-パラベン	0.02g
注射用蒸留水	10.0ml

【0017】上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解する。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明化合物、つぎにポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートをその溶液中に溶解する。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌ろ過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

## 【0018】薬理実験

## 試験例1 NADアーゼ活性の測定法

## (1) 酵素

シ油およびメタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ないフィルムコーティング錠を製造する。

## 【0014】

ーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウムおよび乾燥ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために十分な回数のワニス被覆を行う。錠剤を完全に丸くかつ滑かにするためにさらに下塗り層および平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行う。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

## 【0016】

マウスT細胞よりクローニングした酵素RT6. 2をコードする遺伝子を培養細胞に組込み、細胞表面に発現した酵素をホスファチジルイノシトール特異性ホスホリパーゼC (phosphatidylinositol-specific phospholipase C) 処理によって培養上清に遊離させたものを用いた。この酵素RT6. 2はin vitroのアッセイで、NADをADP-リボースとニコチンアミドに分解するが、アグマチンのADP-リボシル化は引き起こさないことが確認されている。

## (2) アッセイ方法

以下の組成の反応液に種々濃度の試験化合物[2-(4

ークロルベンゾイルアミノ)ー3ー(2ーキノロンー4ーイルプロピオン酸)を加え、30℃、90分間反応を行った後、AGー1 X2樹脂(BioRad社製)カラムを用いて未反応のNADを除去した。この溶液中の放射活性を液体シンチレーションで測定し、生成した[カルボニル- $^{14}\text{C}$ ]ニコチンアミドの量を測定した。コントロールとして試験化合物を加えないことを除いて同様に試験し、そのコントロールでの酵素活性を100%として、試験化合物の効果を評価した。

反応液組成(200 $\mu\text{l}$ )

50mM リン酸カリウム緩衝液(PH 7.5)

100 $\mu\text{g/ml}$  卵白アルブミン

20mM アグマチン

10 $\mu\text{M}$  NAD

0.05 $\mu\text{Ci}$  [カルボニル- $^{14}\text{C}$ ]NAD

7 $\mu\text{g}$  RT6.2 NADアーゼ 標品

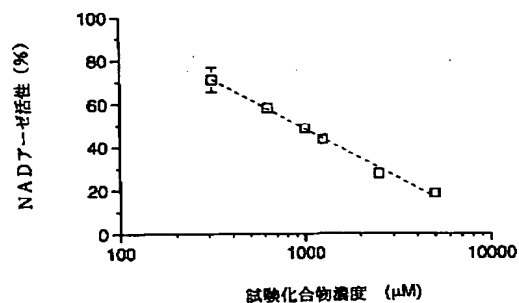
(3) 結果

その結果を図1に示した。該図面に示されるように、約300ー5,000 $\mu\text{M}$ の試験化合物が存在したときにRT6.2 NADアーゼの酵素活性が有意に阻害された。得られたデータに基づいて試験化合物の50%有効量( $\text{ED}_{50}$ )をプロット法により算出すると1,000 $\mu\text{M}$ であった。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明化合物によるNADアーゼ阻害活性を示すグラフである。

【図1】



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**